

THESIS

MUNICH

1967

DIE GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG
IM HARN
WÄHREND DER NORMALEN WEIBLICHEN
PUBERTÄT
UND BEI DYSFUNKTIONELLEN BLUTUNGEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Gert Idelberger



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE GONADOTROPINAUSSCHIEDUNG IM HARN
WÄHREND DER NORMALEN WEIBLICHEN PUBERTÄT
UND BEI DYSFUNKTIONELLEN BLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gert Idelberger
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. R. KAISER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 10. 1967

INHALT

Seite

I.	EINLEITUNG	5
II.	ALLGEMEINER TEIL	6
III.	METHODIK	7
	A. Die biologische Gonadotropinbestimmung	7
	B. Die immunologische Gonadotropinbestimmung	13
	C. Bemerkungen zur Methodik	16
IV.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	19
	A. Normale Pubertät, vor der Menarche	19
	B. Normale Pubertät, nach der Menarche	22
	C. Dysfunktionelle Blutungen	29
V.	ZUSAMMENFASSUNG	32
VI.	TABELLEN	33
VII.	LITERATUR	39

I. EINLEITUNG

Die hormonalen Vorgänge während der normalen weiblichen Pubertät haben bisher relativ wenig wissenschaftliches Interesse gefunden, obgleich die Kenntnis darüber in der Praxis von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik endokriner Störungen dieser Entwicklungsphase sein kann.

Bei Kindern unter 9 Jahren wurden mit den bisherigen Methoden weder im Serum noch im Urin Gonadotropine gefunden. JOHNSON (27) betrachtet deshalb den Nachweis von Gonadotropinen vor diesem Zeitpunkt als pathologisch. Nach dem 10. Lebensjahr haben mehrere Autoren (P. S. BROWN, 11; JOHNSON, 27; NATHANSON, TOWNE und AUB, 39) einen Anstieg der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung im Harn bei Mädchen nachgewiesen. Ihre mit älteren Methoden gewonnenen Ergebnisse werden nur in Beziehung zum Lebensalter, nicht aber zum Menarchetermin gesetzt (GREULICH, DORFMAN, CATCHPOLE und CULOTTA, 23). Auch über die Korrelation der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung während dieses Lebensalters ist wenig bekannt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Ausscheidung der Gonadotropine im Harn während der normalen weiblichen Pubertät und bei dysfunktionellen Blutungen, die vor allem in der Pubertät und im Klimakterium auftreten. Die parallel durchgeführten Oestrogenbestimmungen (Methode nach J. B. BROWN, 16) werden mit angegeben und diskutiert.

II. ALLGEMEINER TEIL

Im Hypophysenvorderlappen werden 3 verschiedene Gonadotropine gebildet: das follikelstimulierende Hormon (FSH), das interstitialzellenstimulierende Hormon (ICSH), das identisch ist mit dem luteinisierenden Hormon (LH) und das luteotrope Hormon (LTH).

Unter der Einwirkung von FSH, einem Glykoproteid, beginnt im Ovarium das Wachstum und die Reifung der Follikel. Ihre weitere Ausreifung wird durch LH, das chemisch ebenfalls als Glykoproteid identifiziert wurde, gefördert. Dieses Hormon ist außerdem für die Produktion der Oestrogene im reifenden Follikel verantwortlich. Die Ovulation wird durch FSH und LH bei einer optimalen Blutkonzentration ausgelöst. Dieses Ereignis steht in zeitlicher Korrelation zum Basaltemperaturanstieg (KAISER, MACKERT und KEYL, 28). LH veranlaßt auch die Umwandlung der Granulosa- und Thecazellen des geplatzten Follikels in das Corpus-luteum.

Das humane Choriongonadotropin (HCG) wird nur während der Schwangerschaft in der Placenta gebildet. Biologisch und immunologisch besitzt es die gleichen qualitativen Eigenschaften wie LH.

Das übergeordnete Sexualzentrum befindet sich im Hypothalamus. Von hier aus gelangen die Impulse mittels zweier neurosekretorischer Substanzen, die als Hypophysiotropine bezeichnet werden, über die hypophysären Portalgefäße zum Hypophysenvorderlappen (HARRIS und JAKOBSON, 25) und setzen hier FSH und LH frei. Dieses Zentrum wird maßgeblich durch die Höhe des Oestrogen- und Progesteronspiegels im Blut beeinflusst. Die zunehmende Oestrogenproduktion führt zur Verminderung der FSH-Ausschüttung in der Hypophyse, die dadurch gleichzeitig zu vermehrter LH-Sekretion angeregt wird (BUCHHOLZ, 12). Es besteht hier also ein rückgekoppeltes System, das vom Hypothalamus aus überwacht wird (ROTHCHILD, 43). Hinzu kommen aber auch noch Einflüsse aus der Großhirnrinde (z. B. Fluchtamenorrhoe) (MARTIUS, 37) und zentripetale Impulse (Frühovulation durch Cervixreizung) (BICKENBACH, DÖRING, HOSSFELD, 6).

Die Ovarien können auch auf dem zentrifugalen Wege beeinflusst werden. Dies wurde durch das Ausbleiben der Ovulation nach Durchtrennung des Rückenmarkes bei Ratten nachgewiesen (BICKENBACH, DÖRING und UHLENHOFF, 5). Für alle diese Impulse ist jedoch der Hypothalamus die zentrale Umschaltstelle.

III. METHODIK

Die Bestimmung der Harngonadotropine erlaubt es Rückschlüsse auf ihre Produktion in der Hypophyse zu ziehen, da ungefähr 8 % der Plasmakonzentration an hypophysärem Gonadotropin durch die Nieren ausgeschieden wird (APOSTOLAKIS und LORAINE, 3). Bei der Gonadotropinbestimmung über einen längeren Zeitraum hinweg wurden allerdings im Plasma eindeutig konstantere Werte festgestellt als im Urin.

A. DIE BIOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG

Es gibt verschiedene, annähernd gleich zuverlässige Verfahren zur Anreicherung aus dem Harn (HEINRICHS, 26; LORAINE und MACKAY, 35). Wir wenden seit mehreren Jahren die Kaolin-Aceton-Methode nach LORAINE und BROWN (8, 34, 36) an. Eine wesentliche Verbesserung dieses Verfahrens stellt die anschließende Reinigung der Extrakte durch Absorption an Tricalciumphosphat dar (BUTT und CROOKE, 13; SWINGLE und TISELIUS, 47). Dabei wird ein großer Teil der biologisch inaktiven Beimengungen entfernt und die Toxizität der Extrakte nimmt um ein Vielfaches ab. Ein Aktivitätsverlust tritt hierbei nicht auf (LORAINE und BROWN, 33).

Allerdings ist die Methode nach LORAINE und BROWN äußerst langwierig und das Ergebnis liegt meist erst nach Wochen vor. Durch die gleichzeitige Aufarbeitung von mehreren Urinen läßt sich aber der gesamte Arbeitsaufwand verkürzen, so daß dieses Verfahren nur wenig mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Druckfiltrationsmethode nach ALBERT (1, 2).

Für die biologische Aktivitätsbestimmung im Tierversuch hat sich der Mäuse-Uterus-Test nach LEVIN und TYNDALE (32) als eine sehr sensible und genaue Methode erwiesen. Parenteral appliziertes Gonadotropin führt bei der infantilen Maus zur Anregung der Oestrogenproduktion im Ovarium und dadurch sekundär zur Vergrößerung des Uterus. Das zugeführte Gonadotropin kann aber nur dann oestrogenwirksam sein, wenn es sowohl FSH- als auch LH-Aktivitäten enthält. Mit dem Mäuse-Uterus-Test wird also nur die Gesamtgonadotropinausscheidung bestimmt (DICZFALUSY und HEINRICHS, 17).

1.) Herstellung des Rohextraktes

Vor der Aufarbeitung wird die Urinmenge gemessen. 50 oder 100 ml Urin werden

für den immunologischen Test und 200 ml für die Oestrogenbestimmung aufbewahrt.

Adsorption: Der restliche Urin wird mit 1-normaler HCl auf einen pH-Wert von 4,0 angesäuert. Dies geschieht mit Hilfe eines pH-Meters, das vor jeder Einstellung mit der entsprechenden Pufferlösung geeicht wird. Nun werden 2 g Kaolin, suspendiert in 5 ml Wasser, pro 100 ml Urin zugegeben und vermischt. Danach wird die Kaolin-Urin-Suspension 45 Minuten lang geschüttelt. Anschließend stellt man sie für 20 bis 30 Minuten zum Absetzen des Kaolins in den Kühlschrank. Die überstehende Flüssigkeit wird nun zum größten Teil abgesaugt und das Kaolin durch 10-minütiges Zentrifugieren (bei 4000 U/Min.) abgetrennt.

Elution: Das Kaolin wird in der gleichen Menge destillierten Wassers (5 ml/2 g Kaolin) suspendiert. Mit 1/10-normaler NaOH stellt man diese Suspension genau auf pH 11,3 ein. Während eines Zeitraums von 20 Minuten ist wiederholt eine pH-Kontrolle auszuführen. Durch erneutes Zentrifugieren wird dann das Kaolin von dem gonadotropinhaltigen Überstand getrennt. Dieser ist nun mit 1/10-normaler HCl auf pH 5,0 einzustellen.

Präzipitation: Zu dieser Lösung gibt man anschließend die 5-fache Menge Aceton. Es bilden sich feine Flocken, die sich nach einer halben Stunde im Kühlschrank am Boden des Glases abgesetzt haben. Nun wird wieder zentrifugiert und dann der Rückstand mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen. Der so gewonnene Extrakt wird nach der Lufttrocknung in einem Exsiccator über Calciumchlorid aufbewahrt.

2.) Reinigung mit Tricalciumphosphat

Der Rohextrakt ist vor der Reinigung zu wiegen, dann wird er in 20 ml destilliertem Wasser pro Gramm aufgelöst und auf pH 8,3 eingestellt. Hierauf rührt man die Suspension 20 Minuten lang um und zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird aufbewahrt. Der Rückstand muß nochmals 20 Minuten lang umgerührt und zentrifugiert werden. Beide Überstände werden miteinander vereinigt. Der Rückstand wird dagegen verworfen. 4 ml Tricalciumphosphat-Suspension (7 g in 100 ml Wasser) gibt man zu je 25 ml dieser wässrigen Lösung. Unter mehrmaliger pH-Kontrolle (pH 8,3) wird 15 Minuten lang umgerührt und anschließend wieder zentrifugiert.

Die überstehende Lösung stellt man mit 1/10-normaler HCl auf pH 5 ein. Die Präzipitation erfolgt mit 5 Volumen Aceton. Zum Absetzen kommt die Suspension dann für 30 Minuten in den Kühlschrank und wird anschließend zentrifugiert.

Der Rückstand ist wieder mit absolutem Alkohol und mit Äther zu waschen und wird im Exsiccator bis zur Testierung getrocknet und aufbewahrt.

3.) Der Standard

Nach dieser von LORAINÉ und BROWN angegebenen Methode wurde auch das Gonadotropinpräparat HMG 20 A aus Menopausenurin hergestellt. Die biologische Aktivität, die in 1 mg des HMG 20 A enthalten ist, wird als eine HMG-Einheit (1 E HMG 20 A) definiert.

Für Routinebestimmungen ist dann mit diesem internationalen Standard ein Laboratoriumsstandard, der ebenfalls aus Menopausenurin hergestellt wurde, zu eichen. 1 mg unseres Hausstandards entspricht 0,52 E HMG 20 A (Vertrauensgrenzen: 0,782 bis 0,204 E HMG 20 A).

4.) Die Aktivitätsbestimmung mit dem Mäuse-Uterus-Test

Von jedem gereinigten Extrakt sind vor der Testierung mindestens 2 verschiedene Dosen im Verhältnis 2 : 1 genau abzuwiegen. Parallel dazu muß für die Berechnung der Ergebnisse die Aktivität des Hausstandards gemessen werden. Diese ändert sich bei jedem Test wegen des unterschiedlichen Tiermaterials und wegen der ständig wechselnden Witterungseinflüsse. Für jede Dosisgruppe werden 4 weibliche, infantile Mäuse eines Inzuchtstammes verwendet. Die Tiere müssen ein Gewicht von 8 bis 10 g aufweisen und sind dann ungefähr 21 Tage alt.

Die in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöste Dosis wird dann einer Maus an 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden unter die Rückenhaut gespritzt. Am 1. Tag werden 0,3 ml, am 2. Tag 0,4 ml und am 3. Tag wieder 0,3 ml gegeben. Die Tiere müssen während dieser Zeit unter möglichst günstigen und konstanten Umwelts- und Ernährungsbedingungen gehalten werden. 72 Stunden nach der 1. Injektion sind die Mäuse mit Äther zu töten. Anschließend wird sofort der Uterus herauspräpariert. Dabei sind die Ovarien, die Parametrien und die Vagina sorgfältig abzutrennen. Etwa vorhandener Schleim wird aus dem Cavum mit der Pinzette ausgedrückt, dann werden die Uteri in physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit einer Analysenwaage gewogen.

5.) Die Berechnung und statistische Sicherung der Ergebnisse

(BORTH, DICZFALUSY und HEINRICHS, 7; GADDUM, 21)

a.) Berechnung: Im Koordinatensystem erhält man bei optimaler Dosierung eine S-förmige Wirkungskurve, die mit steigender Dosismenge ein steigendes Uterusgewicht aufweist. Zu geringe Extraktmengen zeigen keine Wirkung, große Hormongaben führen dagegen zu einem Uterusgewicht, das keine Abhängigkeit von der Dosis erkennen läßt. Durch Logarithmieren der Dosisabstände wird aus der Wirkungskurve eine Gerade, was die weitere Auswertung wesentlich erleichtert. Die so aus 2 Dosisgruppen errechnete Wirkungsgerade des unbekannten Präparates wird nun mit der Geraden des gleichzeitig getesteten Hausstandards verglichen (4-Punkte-Methode). Man geht dabei von der Hypothese aus, daß die sich entsprechenden Dosen S_1 und U_1 bzw. S_2 und U_2 des Hausstandards S und des unbekannten Präparates U die gleiche Wirkung auf das Mäuse-Uterus-Gewicht haben. Der horizontale Abstand M zwischen den beiden Geraden gibt in delogarithmierter Form den tatsächlichen Aktivitätsunterschied R dieser Substanzen an. Also:

$$\text{antilog } M = R = \frac{\text{vermutete Aktivität}}{\text{ermittelte Aktivität}}$$

bzw.: $\text{ermittelte Aktivität} = R \times \text{vermutete Aktivität}$

b.) Statistische Sicherung: Für biologische Untersuchungen gilt ganz allgemein, daß gleiche Dosen und gleiche Versuchsbedingungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Aus dieser Streuung der Einzelwerte ermittelt die Statistik die Gültigkeitskriterien, die Präzisionsmaße und die Vertrauensgrenzen.

Gültigkeitskriterien: Mit ihrer Hilfe läßt sich überprüfen, ob die mathematischen Bedingungen von den im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen erfüllt werden. Die Regression g gibt an, daß die Wirkung eindeutig von der steigenden Dosis abhängt, wenn g kleiner als 1,0 ist. Weiterhin ist für die Gültigkeit der Ergebnisse die Parallelität t_1 und die gleiche Wirkung t_2 von Hausstandard und unbekanntem Präparat wichtig. Beide Größen sollen kleiner als der Tafelwert $t = 2,18$ sein. (FINNEY, 21).

Die Präzisionsmaße sind rein mathematische Angaben und dienen dem Vergleich der in verschiedenen Laboratorien gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf ihre Verlässlichkeit, unabhängig von der angewandten Methode und der gewählten Maßeinheit. Diese Faktoren sind das Präzisionsmaß λ bzw. dessen reziproker Wert L. Die Ergebnisse sind umso besser, je kleiner λ und je größer L ist. Genaue Bestimmungen weisen λ -Werte unter 0,1 bzw. L-Werte über 10 auf. λ -Werte bis 0,4 und L-Werte bis 2,5 gelten aber noch als zuverlässig.

Die Vertrauensgrenzen geben an, in welchem Bereich das richtige Ergebnis mit 95 %iger Sicherheit liegt, da die Berechnung wegen der Streubreite der Einzelwerte im Grunde genommen nur eine Schätzung sein kann.

6.) Rechenbeispiel einer biologischen Aktivitätsbestimmung an Hand eines Wiederfindungsversuches

Ein Liter Männerurin wurde zur Inaktivierung der vorhandenen Gonadotropine gekocht. Nach Abkühlung auf 4°C wurden 16 mg unseres Hausstandards zugegeben. Das Ganze wurde gut durchgeschüttelt und anschließend nach der beschriebenen Methode von LORAINÉ und BROWN aufgearbeitet. Der gereinigte Extrakt wurde dann im Tierversuch auf seine Aktivität geprüft, wobei je 4 Mäusen insgesamt 1/10 bzw. 1/5 des Extraktes, d. h. ein Äquivalent von 1 mg bzw. 2 mg des zugegebenen Hausstandards injiziert wurde.

a.) Ergebnisse des Tierversuchs:

Präparat:	Unbekannt (16 mg Hausstandard in 1 l Männerurin)		Bekannt (Hausstandard)	
Dosis:	1 mg-Äquivalent	2 mg-Äquivalent	1 mg	2 mg
Uterus-	7,2 mg	20,2 mg	7,8 mg	36,0 mg
gewichte	11,6 mg	18,2 mg	16,0 mg	28,8 mg
in mg:	8,4 mg	14,0 mg	12,2 mg	22,8 mg
	7,6 mg	24,4 mg	10,0 mg	37,0 mg
Summe:	34,8 mg	76,8 mg	46,0 mg	124,6 mg
Durchschnitt:	$U_1 = 8,7 \text{ mg}$	$U_2 = 19,2 \text{ mg}$	$S_1 = 11,5 \text{ mg}$	$S_2 = 31,1 \text{ mg}$
Spannweite:	4,4	16,4	8,2	14,2

b.) Vergleiche: $U_1 + U_2 = 27,9$ $S_1 + S_2 = 42,6$
 $U_2 - U_1 = 10,5$ $S_2 - S_1 = 19,6$

Regression: $E = 1/2 (U_2 - U_1 + S_2 - S_1) = -15,05$

Aktivitätsunterschied: $F = 1/2 (U_1 + U_2 - S_2 - S_1) = -7,35$

Parallelität: $F = U_2 - U_1 - (S_2 - S_1) = -9,1$

c.) Resultat:

Quotient benachbarter Dosen: $J = 2 \text{ mg} / 1 \text{ mg} = 2,0$

Abstand der Dosislogarithmen: $I = \log J = \log 2,0 = 0,301$

Regressionskoeffizient: $b = E/I = 50,07$

Abstand der Wirkungsgeraden:	$M = F/b = -0,14720 = 0,85280 -1$
Aktivitätsquotient:	$R = \text{antilog } M = 0,713$
Vermutete Aktivität:	1 mg-Äquivalent = 1 mg Hausstandard
Tatsächliche Aktivität:	1 mg-Äquivalent = $0,71 \times 1$ mg Hausstandard

In 1 mg-Äquivalent des Wiederfindungsversuches wurden also 0,71 mg der Aktivität des Hausstandards nachgewiesen, d. h. die Wiederfindung beträgt 71,3 Prozent.

d.) Streuungen: In allen Dosisgruppen wurden $n = 4$ Mäuse verwendet. Der dazugehörige Faktor zur Schätzung der Standardabweichung aus der Spannweite beträgt $f_n = 0,486$ (FINNEY, 20).

Anzahl der Dosisgruppen:	$K = k + k' = 2 + 2 = 4$
Durchschnittliche Spannweite:	$a = 9,3$
Standardabweichung:	$s = a \times f_4 = 4,52$
Reststreuung:	$s^2 = 4,52^2 = 20,43$
Freiheitsgrad:	$f = K \times (n-1) = 12$
Streuung der Gruppendurchschnitte:	$V = s^2/n = 5,11 = 2,26^2$
Streuung der Vergleiche:	$V = V(E) = V(F) = A$
	$V(G) = 4V = 20,43 = 4,52^2$
Streuung des Regressionskoeff.:	$V(b) = V(E)/I^2 = 56,37$

e.) Gültigkeitskriterien: Für den Freiheitsgrad 12 beträgt der Tafelwert $t = 2,18$ (FINNEY, 20).

Regression:	$g = t^2 \times V(b)/b^2 = 0,107$
Parallelität:	$t_1 = G/\sqrt{V(G)} = -2,024$
Gleiche Wirkung:	$t_2 = F/\sqrt{A} = -3,261$
f.) Präzisionsmaße:	$\lambda = s/b = 0,090$
	$L = b/s = 11,078$

g.) Vertrauensgrenzen:

$$M_o : M_u = \frac{M}{1-g} \pm \frac{t}{b(1-g)} \cdot \sqrt{A(1-g) + M^2 V(b)}$$

$$M_o = -0,1648 + 0,1041 = -0,0607 = 0,9393 -1$$

$$R_o = 0,870$$

$$M_u = -0,2690 = 0,7311 -1$$

$$R_u = 0,538$$

Also:

obere Vertrauensgrenze: 87,0 %

untere Vertrauensgrenze: 53,8 %.

B. DIE IMMUNOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG

Seit vielen Jahren wurde versucht, die komplizierte und langwierige, biologische Gonadotropinbestimmung durch einfachere chemische Verfahren zu ersetzen. WIDE und GEMZELL (50, 51) beschrieben die Hämagglutinations-Verhinderungs-Methode, ein sehr zuverlässiges Verfahren zum qualitativen Nachweis von Choriongonadotropin (HCG) im Urin. Nach dieser Methode stellt die Firma Organon unter dem Namen "Pregnosticon" eine Reagenzienkombination her, die als Schwangerschaftstest wegen ihrer schnellen und einfachen Handhabung weite Verbreitung fand.

Aber auch außerhalb der Schwangerschaft fand WIDE (51) positive Reaktionen dieses Testes und zwar bei hohen LH-Konzentrationen im Harn. In weiteren immunologischen und biologischen Untersuchungen zeigte es sich, daß HCG und hypophysäres LH qualitativ in gleicher Weise wirken. Demnach kann also mit dem Pregnosticon-Test auch LH nachgewiesen werden. Da dieses Gonadotropin aber meist nur in geringen Mengen ausgeschieden wird, ist vorher eine Konzentrierung aus dem Harn erforderlich.

1.) Die Anreicherung von LH aus dem Harn durch Alkohol-fällung

(DAUME, KAISER, GEIGER, 15)

Elution: 50 bzw. 100 ml des Sammelurins werden auf pH 11,0 eingestellt. Dazu gibt man 1 Volumen (50 bzw. 100 ml) absoluten Alkohol und läßt das Ganze 30 Minuten lang bei 4°C stehen. LH bleibt in Lösung. Der zum größten Teil inaktive Niederschlag wird abzentrifugiert (10 Minuten bei 4000 U/Min.) und dann verworfen.

Präzipitation: Der Überstand ist nun auf pH 5,0 einzustellen. Durch Zugabe von 4 Volumen absoluten Alkohols wird eine maximale Gonadotropinfällung erreicht. Der Niederschlag, der sich nach 30 Minuten im Kühlschrank gebildet hat, wird abzentrifugiert, mit Alkohol und Äther gewaschen und dann getrocknet.

2.) Die Herstellung der Testlösungen

Hierzu wird die aus 50 ml Urin extrahierte Pulvermenge in 1 ml Phosphatpuffer pH 7,4, gelöst. Nach 20 Minuten wird diese Suspension zentrifugiert und der Überstand filtriert. Das so gewonnene Konzentrat wird dann mit dem "Pregnosticon" auf seine Aktivität geprüft.

3.) Der immunologische Test

Prinzip: Antikörper aus dem Serum von Kaninchen, die mit menschlichem HCG immunisiert wurden, ergeben mit HCG-beladenen Hammelerythrocyten eine Hämagglutination. Fügt man aber gleichzeitig Schwangerenurin oder ein LH-haltiges Konzentrat hinzu, so werden die Antikörper durch dieses Gonadotropin abgesättigt. Die verdrängten Erythrocyten dagegen bilden auf dem hemisphärischen Boden des Reagenzröhrchens einen scharf ungrenzten, braunen Ring. Ist zu wenig oder kein Gonadotropin zugegeben worden, dann reagieren die Antikörper mit den Erythrocyten und es entsteht ein feiner, gleichmäßiger Bodenbelag.

Ausführung des Pregnosticon-Testes: Die in Flaschenen getrockneten Erythrocyten sind zuerst mit 4 ml der beigeigten Pufferlösung zu suspendieren. Dann pipettiert man 0,1 ml des LH-haltigen Konzentrates in eine Ampulle mit trockengefrorenem Antiserum und gibt sofort 0,4 ml Erythrocytensuspension zu. Anschließend kann man in gleicher Weise auch noch andere Tests ansetzen.

Die Ampullen werden dann in einem Spezialständer 1 Minute lang geschüttelt und an einem erschütterungsfreien Ort aufgestellt. Die Ablesung der Ergebnisse kann frühestens nach 1 1/2 bis 2 Stunden erfolgen.

Für die quantitative Gonadotropin-Bestimmung verdünnt man das Konzentrat jeweils im Verhältnis von 2 : 1 mit Phosphat-Puffer. Bei geringer LH-Aktivität im Urin muß jedoch die Menge des zu testenden Konzentrates verdoppelt werden.

Man erhält so:

- die 0. Verdünnung mit 0,1 ml des Konzentrates ($n = 0$),
- die 1. Verdünnung mit 0,05 ml der 0. Verdünnung + 0,05 ml P-Puffer ($n = 1$),
- die 2. Verdünnung mit 0,05 ml der 1. Verdünnung + 0,05 ml P-Puffer ($n = 2$),
- die 1. Konzentrierung mit 0,2 ml des Konzentrates ($n = -1$),
- die 2. Konzentrierung mit 0,4 ml des Konzentrates ($n = -2$).

4.) Berechnung der Ergebnisse und der Vertrauensgrenzen

Für die Berechnung wird diejenige Verdünnung oder Konzentrierung verwendet, bei der gerade noch eine positive Reaktion erfolgte. Eine genauere Abstufung der Ergebnisse läßt sich noch durch die Beurteilung der verschiedenen Ringgrößen erreichen. Eingefallene, nicht scharf umgrenzte Ringe können für die Berechnung nicht verwendet werden.



Beispiele für die Ringbeurteilung nach WIDE.

Die Ergebnisse des Pregnosticon-Testes werden in immunologischen Einheiten (I. E.) ausgedrückt. 1 I. E. entspricht definitionsgemäß der immunologischen Aktivität von 0,1 mg des internationalen HCG-Standard-Präparates. Die immunologische LH-Aktivität im Harn wird in diesen Einheiten als HCG-Äquivalent angegeben. Die Reagenzien des Pregnosticon-Testes sind so geeicht, daß eine positive Reaktion (++) bei einer HCG-Konzentration von 1,0 I. E. /ml = 1000 I. E. /l eintritt. Eine schwach positive Reaktion (+) entsteht bei 800 I. E. /l und eine stark positive Reaktion (+++) bei mindestens 1200 I. E. /l. Für die Berechnung gilt folgende Formel:

$$X \text{ (I. E. HCG/24 Std.)} = (1/K) \cdot 2^n \cdot r \cdot I$$

$1/K = 1/50$, bei Anreicherung von 1 ml Konzentrat aus 50 ml Harn,

n = Nummer der Verdünnung bzw. Konzentrierung,

r = Größe des Ringes in I. E. HCG/l

I = Menge des 24-Stunden-Urins,

Wiederfindungsversuche von HCG und LH ergaben mit und ohne Anreicherung Werte von ca. 100 %. Da außerdem die Reagenzien des "Pregnosticon" in ihrer Empfindlichkeit geeicht sind, können nach Angaben von WIDE durch Verdünnungsstufen von 1,26 : 1 Vertrauensgrenzen im Bereich von 88 bis 114 % erzielt werden. Für klinische Untersuchungen genügt jedoch eine Verdünnung von 2 : 1. Die Vertrauensgrenzen liegen dann zwischen 60 und 166 %.

Rechenbeispiel: Urinmenge: 1,0 1/24 Std., Anreicherung: 100 : 1, die 1. Konzentration ergab einen schwach positiven Ring (+), also $r = 800$ I. E. HCG/1

$$X = 1/100 \cdot 2^{-1} \cdot 800 \cdot 1,0 = 4 \text{ (I. E. HCG/24 Std.)}$$

obere Vertrauensgrenze: 6,6 I. E. HCG/24 Std.

untere Vertrauensgrenze: 2,4 I. E. HCG/24 Std.

C. BEMERKUNGEN ZUR METHODIK

Das Ziel unserer Gonadotropinbestimmungen war es, mit der beschriebenen biologischen und immunologischen Methodik so niedrige Werte nachzuweisen, wie sie bei den Mädchen vor der Menarche vermutet werden. Bei diesen Probandinnen wurden deshalb Sammelurine von genau 6 Tagen für die biologische Bestimmung verwendet. Nach der Menarche genügte im allgemeinen ein 3-Tages-Urin, doch wurden dann häufig zwei Parallelbestimmungen durchgeführt. Diese Mädchen hatten außerdem für die Dauer eines Zyklus die Basaltemperatur zu messen.

Zum größten Teil wurden unsere Bestimmungen an hospitalisierten Mädchen vorgenommen. Dies hatte den Vorteil, daß das Sammeln des Urins und die tägliche Temperaturmessung durch die Krankenschwestern überwacht wurden. Es handelte sich durchwegs um normal entwickelte Mädchen. Patientinnen mit reduziertem Allgemeinzustand oder mit Störungen des endokrinen Systems sind für unsere Bestimmungen nicht verwendet worden. Bei den Frauen mit dysfunktionellen Blutungen extrahierten wir immer einen 24-Stunden-Urin.

1.) Zur biologischen Gonadotropinbestimmung

Normalerweise werden Dosisgruppen von 1/5, 1/10, 1/20 usw. der Tagesausscheidung auf ihre biologische Aktivität geprüft. In diesem Dosisbereich hielt sich auch die Toxizität unserer Extrakte in normalen Grenzen. Da aber so eine Zunahme des Mäuse-Uterusgewichtes nicht zu erzielen war, wählten wir bei den Mädchen vor der Menarche, als Höchstdosis die Extraktmenge eines 18-Stun-

den-Urins. Dazu wurden ungefähr 60 bis 100 mg des Extraktes benötigt. Solche Dosen lösten wir in 1,5 ml physiologischer Kochsalzlösung auf und injizierten dann einer Maus 2-mal 0,45 ml und 1-mal 0,6 ml. Dadurch wurden diese hohen Dosen von den Mäusen besser toleriert. Auch erzielten wir so eine gleichmäßigere Verteilung des Extraktes im Lösungsmittel. Die nächsten Dosisgruppen wurden immer im Verhältnis von 2 : 1 abgewogen. Die Testierung dieser Extrakte war mit einer Mäusesterblichkeit von 5 % verbunden.

Wesentlich höher war dagegen die Toxizität der Extrakte bei den Mädchen, die bereits menstruiert hatten. Hier gingen ca. 16 % der Mäuse ein, obwohl nur 12-Stunden-Extrakte als Höchstdosis getestet wurden. Oft genügten aber auch kleinere Mengen.

Die Gonadotropine der Frauen mit dysfunktionellen Blutungen bestimmten wir mittels einer Verdünnungsreihe. Die Sterblichkeit der Mäuse lag mit 1,5 % innerhalb der normalen Grenzen.

Trotz maximaler Dosen konnte aber in einigen Fällen keine Zunahme des Uterusgewichtes gemessen werden. Die Aktivität einer solchen Dosis mußte dann geringer sein als die von 1 mg unseres Hausstandes (= 0,52 E HMG20A).

Also:

$$X < 0,52 \cdot y. \text{ -Teil der getesteten Tagesmenge}$$

Beispiel: Die höchste getestete Dosis war ein 12-Stunden-Extrakt (= 1/2 der Tagesausscheidung), durchschnittliches Uterusgewicht: $U = 10$ mg, durchschnittliches Uterusgewicht bei 1 mg Hausstandard: $S = 11,5$ mg, also $U < S$.

$$X < 0,52 \cdot 2 \text{ (E HMG20A/24 Std.)}$$

$$X < 1,04 \text{ (E HMG20A/24 Std.)}$$

Die Durchfiltrationsmethode nach ALBERT (1, 2): Dieses Verfahren erwies sich als nicht geeignet für unsere Untersuchungen, obwohl es manche Vorteile bietet; schnellere Aufarbeitung, kleinere Extraktmengen, geringere Toxizität und höhere Aktivität der Extrakte. Bei den hohen Dosen, die wir den Mäusen meist injizieren mußten, war jedoch die Löslichkeit der gewonnenen Extrakte in physiologischer Kochsalzlösung sehr schlecht. Beim Schütteln stieg das Pulver an der Gläschenwand hoch und klebte dort fest. Dadurch war eine gleichmäßige und genaue Applikation der Extrakte nicht mehr gewährleistet.

2.) Zur immunologischen Gonadotropinbestimmung

Die reine Arbeitszeit für die immunologische Aktivitätsbestimmung betrug im Durchschnitt ca. 3 Stunden. Wir konnten so im Voraus die biologische Aktivität der Extrakte ungefähr abschätzen und testeten dann die entsprechenden Dosen.

Für den Pregnosticon-Test wurden meist 4 Urine gleichzeitig aufgearbeitet und getestet. Zur Bestimmung niedriger Gonadotropinwerte wurden immer 100 ml des Sammelurins verwendet. Die Anreicherung erfolgte dann im Verhältnis 100 : 2 oder 100 : 1. Die Ergebnisse wurden bei der 2. Konzentration nach Angabe von WIDE erst nach 3 Stunden abgelesen, die 3. Konzentration ergab frühestens nach 4 Stunden einen nur schwach positiven Ring - selbst bei hoher Aktivität des Konzentrates.

Auch mit der immunologischen Gonadotropinbestimmung konnte nicht immer eine positive Reaktion erzielt werden. Die Ergebnisse berechneten wir dann so, als hätte die höchste getestete Konzentration noch eine schwach positive Reaktion (= 800 IE HCG/l) ergeben. Die tatsächliche Aktivität muß dann geringer sein, als dieser errechnete Wert.

Beispiel: Urinmenge: 1,0 1/24 Std., Anreicherung 100 : 1; die 2. Konzentration ergab keine positive Reaktion.

Also:
$$X < (1/100 \cdot 2^{-2} \cdot 800 \cdot 1,0)$$

$$X < 2 \text{ (IE HCG/24 Std.)}$$

IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

A. NORMALE PUBERTÄT, VOR DER MENARCHE

1.) Ergebnisse

Die 15 Mädchen dieser Gruppe waren zwischen 10,0 und 13,10 Jahren alt. Bei einem dieser Mädchen trat die Menarche 7 Monate nach unserer Hormonbestimmung ein, bei einem zweiten 8 Monate danach. Mit der biologischen Methode fanden wir Gonadotropinwerte von $< 0,6$ bis $6,2$ E HMG20A/24 Std. und immunologisch von $< 0,4$ bis $5,0$ IE HCG/24 Std. Bei 5 Mädchen lag die Gesamtoestrogenausscheidung zwischen < 1 und $11 \mu\text{g}/24$ Std. Die Einzelwerte sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben.

2.) Diskussion

Der Beginn der Pubertät ist wohl der Ausdruck einer mehrjährigen Entwicklung, die zur Ausreifung des Sexualzentrums im Hypothalamus führt und damit zur allmählich steigenden Sekretion der Hypophysiotropine (STAEMMLER, 46). Die Hypophyse ist wahrscheinlich schon vor der Pubertät zur Gonadotropinproduktion befähigt. Dies wurde aber bisher nur im Tierversuch nachgewiesen (HARRIS und JAKOBSSON, 25). Auch die Ovarien können schon während der Kindheit durch exogen zugeführtes Gonadotropin zur Bildung von Sexualsteroiden angeregt werden (PASCHKIS und RAKOFF, 40). Nach SOFFER, LANDAU und SCHWARZ (45) gibt es bei Kindern unter 6 Jahren im Harnextrakt einen Faktor, der die biologische Wirkung der Gonadotropine hemmt. Dies gilt allerdings nicht als bewiesen (APOSTOLAKIS, 4). KNAPPE, DÖRNER und STAHL (31) gelang es jedoch, geringe gonadotrope Aktivitäten auch im Urin von 3- bis 9-jährigen Kindern nachzuweisen, indem sie die Empfindlichkeit des biologischen Testes durch Zugabe unterschwelliger HCG-Dosen steigerten. Im Normalfall sind Harngonadotropine, die mit der Extraktionsmethode nach LORAINÉ und BROWN im biologischen Test gemessen werden können, beim Mädchen frühestens im Alter von 10 Jahren nachweisbar (JOHNSON, 27).

Aus diesem Grunde wählten wir für unsere Untersuchungen nur Probandinnen, die mindestens 10 Jahre alt waren und die außerdem eine normale körperliche Entwicklung erkennen ließen. In 4 Fällen fanden wir weder biologisch noch immunologisch Gonadotropine im Urin. Ein 11,9 Jahre altes Mädchen hatte

dagegen Werte von 6,2 E HMG20A/24 Std. bzw. von 5,0 IE HCG/24 Std. Bei weiteren 8 Mädchen fanden wir Gonadotropine in Höhe von 0,8 bis 3,4 E HMG20A/24 Std. und von < 0,8 bis 2,8 IE HCG/24 Std. 11 bis 15 Monate später war noch bei keiner dieser Probandinnen die Menarche eingetreten.

Die beiden Mädchen A. S. und I. W., die 7 bzw. 8 Monate nach unserer Hormonbestimmung zum ersten Mal menstruiert hatten, schieden relativ wenig Gonadotropin aus. Bei A. S. fanden wir mit der biologischen Methodik Gonadotropine in Höhe von 1,9 E HMG20A/24 Std. und immunologisch von < 0,9 IE HCG/24 Std., bei I. W. < 1,0 E HMG20A/24 Std. und 1,2 IE HCG/24 Std.

Die immunologische Gonadotropinbestimmung erbrachte bei den 15 Mädchen dieser Gruppe nur 6 mal eine positive Reaktion, während wir beim biologischen Test in 10 Fällen eine signifikante Zunahme des Mäuse-Uterusgewichtes erzielen konnten. Durchschnittlich schieden die Probandinnen 1,76 E HMG20A/24 Std. bzw. 1,45 IE HCG/24 Std. aus. Der aus dem Verhältnis IE HCG : E HMG20A berechnete durchschnittliche Diskriminierungsindex beträgt 0,82. Immunologisch konnten also 82 % der gemessenen biologischen Aktivität nachgewiesen werden. Da aber mit dem Pregnosticon LH-ähnliche Proteine im Harn nachgewiesen werden, ist ein Vergleich zwischen beiden Ergebnissen nur beschränkt möglich. P. S. BROWN (11) fand jedoch, daß sich das Verhältnis von FSH zu LH bei 10- bis 15-jährigen Mädchen mit zunehmendem Alter zu Gunsten des LH verschiebt.

Bei 5 Probandinnen wurden außerdem auch die Oestrogene bestimmt. Die Werte lagen bei 4 Mädchen im Alter von 11,0 bis 12,1 Jahren zwischen < 1 und 4 μ g/Std. Nur die bereits erwähnte Probandin I. W., bei der die Menarche 8 Monate später auftrat, wies mit 11 μ g/24 Std. Oestrogenmengen auf, wie sie sonst zur Zeit der Menstruation nachgewiesen wurden (KAISER, MACKERT und KEYL, 28; LORAINÉ und BELL, 36). Die Gonadotropinausscheidung war bei diesen Mädchen gering.

Während im vorliegenden Kollektiv die Bestimmung jeweils an einem 6-Tages-Urin durchgeführt wurde, untersuchten SCHWENK und OHNDORF (46) die Gonadotropinausscheidung bei 9 Mädchen vor der Menarche über einen Zeitraum von 3 bis 8 Wochen. Die Ergebnisse sind allerdings wenig vergleichbar, da sie noch in Mäuse-Uterus-Einheiten (MUE) angegeben werden. Die Autoren stellten fest, daß die Hypophyse 1 bis 2 Jahre vor der Menarche intermittierend Gonadotropine ausschüttet. Ausscheidungsgipfel von > 13,2 und > 26,4 MUE fanden sie bei 3 Mädchen. Die Zeitintervalle, in denen keine oder nur geringe Mengen gemessen wurden, wechselten zwischen 4 Tagen und 8 Wochen. Bei den übrigen 6 Mädchen erreichten die Werte während der gesamten Beobachtungszeit nur selten eine Größenordnung von > 6,6 MUE. Nach NATHANSON, TOWNE

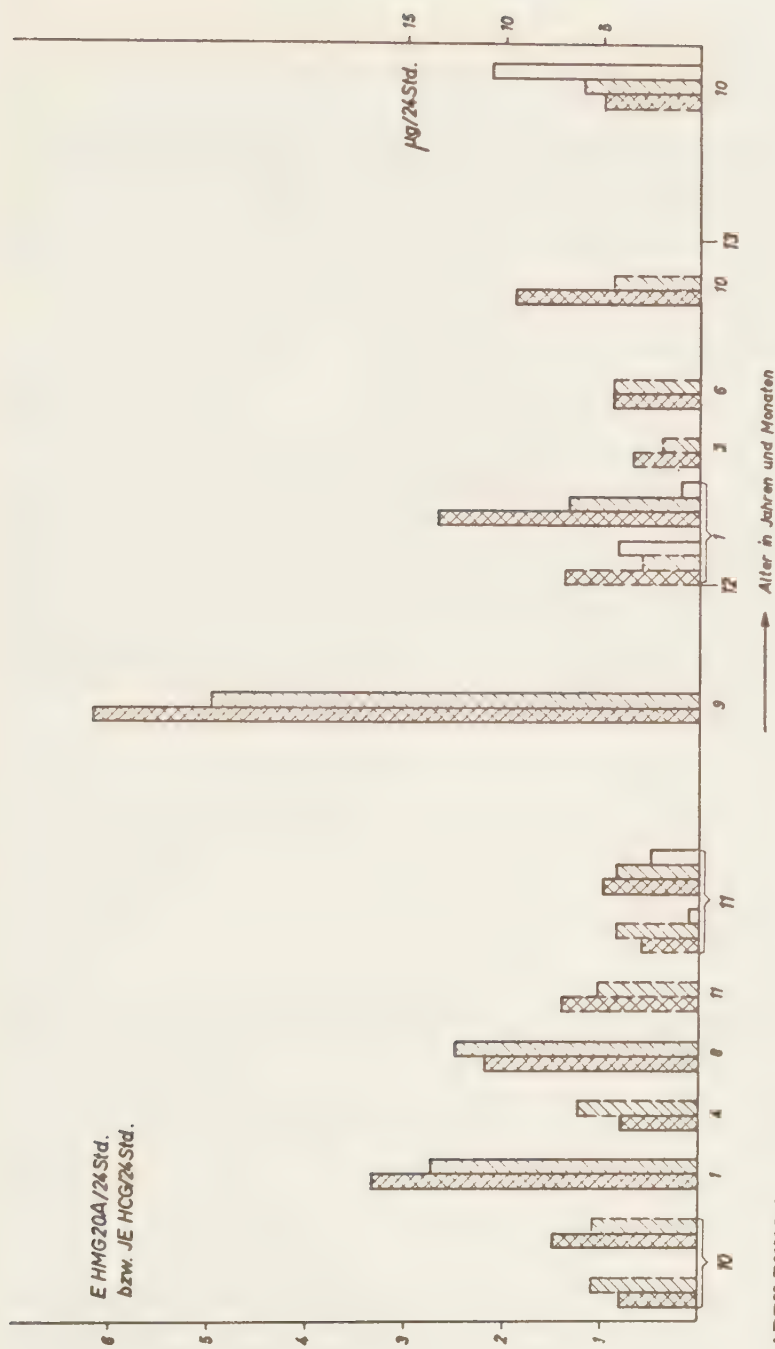


ABBILDUNG 1:

Darstellung der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung bei Mädchen vor der Menarche.

▨ = Gesamtgonadotropine, biolog. bestimmt; ▤ = LH, immunolog. bestimmt; □ = Gesamtöstrogene.

und AUB (39) setzt 1 Jahr vor der Menarche auch eine zyklische Oestrogenausscheidung ein.

Die Ergebnisse unserer Gonadotropinbestimmungen ließen keine Abhängigkeit vom Alter oder vom Menarchetermin erkennen. Insgesamt war es jedoch durch die vorliegenden Untersuchungen möglich, einen Bereich anzugeben, in dem die Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung bei 10- bis 13-jährigen Mädchen vor der Menarche schwankt. Die biologisch bestimmten Gonadotropine erreichten Werte zwischen $< 0,6$ und $6,2$ E HMG20A/24 Std., die immunologisch bestimmten Gonadotropine zwischen $< 0,4$ und $5,0$ E HCG/24 Std. und die Oestrogene zwischen < 1 und $11 \mu\text{g}/24$ Std.

Pubertas praecox: Eine verfrühte Pubertät trat bei einem 7,10 Jahre alten Mädchen auf, was sich durch eine vorzeitige Brustentwicklung äußerte. 8 Monate später wurde das Wachstum der Pubes beobachtet. Bis dahin war die Menarche noch nicht aufgetreten. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergab keinen Hinweis auf einen Gehirntumor. Durch die rectale Untersuchung konnte auch ein Tumor der Ovarien ausgeschlossen werden. Die Diagnose einer Pubertas praecox vera wurde schließlich auf Grund der für dieses Alter deutlich erhöhten Gonadotropine gestellt. 9 Monate nach dem Beginn der Brustentwicklung fanden wir mit der biologischen Methode Gonadotropine in Höhe von $8,0$ E HMG20A/24 Std. und immunologisch von $6,6$ IE HCG/24 Std.

B. NORMALE PUBERTÄT, NACH DER MENARCHE

1.) Ergebnisse

Bei den 16 Probandinnen trat die Menarche durchschnittlich mit 13,1 Jahren ein. Der biologische Test ergab Gonadotropinwerte von $< 1,0$ bis $6,5$ E HMG20A/24 Std. und der Pregnosticon-Test von $< 1,1$ bis $8,3$ IE HCG/24 Std. Die Gesamtoestrogenausscheidung schwankte zwischen < 2 und $39 \mu\text{g}/24$ Std. Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die gefundenen Einzelwerte.

2.) Diskussion

Nach SCHWENK und OHNDORF (44), NATHANSON, TOWNE und AUB (39) bahnt sich schon vor der Menarche andeutungsweise eine zyklische Sekretion der Gonadotropine und Oestrogene an. Die Sekretionsmenge dieser Hormone soll von

Mal zu Mal zunehmen, bis der Grad des Abfalls der Oestrogenkonzentration dazu ausreicht, eine Blutung auszulösen. Demnach ist also die Menarche Zeichen einer ausreichenden Proliferation des Endometrium. Sicher tritt vor der ersten Blutung überwiegend noch keine Ovulation ein. DÖRING (18), POKORNY und SCHEELE (41) berichteten jedoch von einigen Fällen, wo es ohne vorherige Menarche zur Konzeption gekommen war, was das Vorhandensein eines sprungreifen Follikels beweist.

Seit langem ist bekannt, daß bis 2 Jahre nach der Menarche anovulatorische Zyklen und Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase sehr häufig sind (DÖRING, 19; GRABER, 22; R. F. VOLLMANN, 48; U. VOLLMANN, 49). Nach DÖRING sind noch im 2. Jahr nach der Menarche 45 % der Zyklen anovulatorisch, bei 43 % fand er eine verkürzte Corpus-luteum-Phase und nur bei 12 % einen normalen Zyklus. Die Befragung jugendlicher Mütter ergab außerdem, daß trotz mehrmaliger Kohabitation die Konzeption durchschnittlich erst 2 Jahre nach der Menarche eintrat (MIKULICZ-RADECKI, 38). Diese Sterilität in den ersten Jahren nach der Menarche ist also als physiologisch anzusehen. COOPERMAN (14) fand bei 2 Mädchen nach der Menarche zuerst biphasische Basaltemperaturkurven, dann folgte ein Zeitraum von 12 bis 18 Monaten mit monophasischen Kurven. Während dieser Zeitspanne beobachtete er in beiden Fällen auch Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase. Erst nach 2 Jahren hatte sich ein normaler Zyklus aufgebaut.

In den ersten Jahren nach der Menarche sind auch die Zyklusintervalle noch ziemlich unregelmäßig. Bei Mädchen im Alter von 15 bis 20 Jahren fand STAEMMLER (46) in 56 % der Fälle labile und regelwidrige Zyklen. Interessanterweise beobachtete er dabei, daß häufig besonders jene Mädchen einen labilen Zyklus aufwiesen, bei denen die erste Menstruation verspätet aufgetreten war.

Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, daß sich die Zyklusverhältnisse in den ersten Jahren nach der Menarche gewöhnlich von denen der erwachsenen Frau unterscheiden.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Hormonausscheidungswerte und dem Alter der Mädchen feststellen. Wir fanden jedoch eine gewisse Abhängigkeit der gemessenen Gonadotropin- und Oestrogenwerte von der Zeitspanne, die seit der Menarche vergangen war (a.), und vom Verlauf der Basaltemperaturkurve (b.).

a.) Gonadotropinausscheidung in Beziehung zur Menarche (Abb. 2)

6 Wochen nach der Menarche konnten wir bei 2 Probandinnen relativ



ABBILDUNG 2:
Darstellung der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung bei Mädchen nach der Menarche.

hohe Gonadotropin- und Oestrogenwerte nachweisen. Beide hatten biphasische Zyklen, die eine, Y. F. mit verlängerter Follikelphase und die andere, P. B. mit verkürzter Corpus-luteum-Phase.

Bis zum 3. Jahr nach der Menarche fanden wir bei 5 Mädchen niedrige Werte, verbunden mit einem monophasischen Zyklus. In 2 Fällen ermittelten wir höhere Werte. Bei der einen Probandin, G. F. ergab die biphasische Basaltemperaturkurve einen Zyklus mit verkürzter Corpus-luteum-Phase und bei der anderen, H. G. mit verlängerter Follikelphase.

Vom 3. bis zum 5. Jahr nach der Menarche wurden im Durchschnitt meist wieder höhere Gonadotropin- und Oestrogenausscheidungsverhältnisse nachgewiesen, doch waren die Werte niedriger als beim normalen Zyklus. In dieser Zeitspanne zeigte die Basaltemperaturkurve bei 3 Mädchen einen Zyklus mit verkürzter Corpus-luteum-Phase, ein Mädchen hatte einen Zyklus mit verkürzter Follikelphase, zwei einen monophasischen und eines einen normalen Zyklus.

b.) Die Gonadotropinausscheidung in Beziehung zur Ovarialfunktion

Monophasische Zyklen (Abb. 3, B) beobachteten wir bei 7 von 16 Probandinnen. Die Anamnese ergab bei 5 von ihnen unregelmäßige Zyklusintervalle. Zwei der Mädchen hatten ihre erste Periodenblutung schon vor 5 Jahren, alle übrigen aber vor weniger als 3 Jahren. Von 10 biologischen Gonadotropinbestimmungen erhielten wir nur 4 positive Ergebnisse, zwischen 1,7 und 3,4 E HMG20A/24 Std. In den übrigen Harnextrakten war aber ebenfalls Gonadotropin enthalten. Wir injizierten den Mäusen eine nicht mehr toxische Dosis von Postmenopausen-Gonadotropin und fanden so eine Addition der biologischen Wirkung beider Substanzen. Demnach war also in diesen Extrakten Gonadotropin, wenn auch in nicht mehr meßbaren Mengen enthalten. Der Pregnosticon-Test ergab in 6 Fällen Werte von 1,5 bis 2,1 IE HCG/24 Std. Für die Oestrogene wurde eine Ausscheidung von < 2 bis $10 \mu\text{g}/24$ Std. gemessen. Die Hormonausscheidung lag also bei diesen 7 Mädchen mit monophasischer Basaltemperatur um $2/3$ unterhalb der Werte für den normalen Menstruationszyklus (KAISER, MACKERT und KEYL, 28; KAISER, 30; LORAIN und BELL, 36).

Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase (Abb. 3, C) fanden wir bei 5 Mädchen. Die Länge der Zyklen schwankte zwischen 24 und 30 Tagen. Drei der Mädchen hatten ihre erste Menstruation vor mehr als 3 Jahren, die Probandin G. F. vor 1,3 Jahren und P. B. vor 6 Wochen. Von insgesamt 9 biologischen Gonadotropinbestimmungen führten 4 wegen der Toxizität der Harnextrakte zu keinem positiven Ergebnis, während der immunologische Test

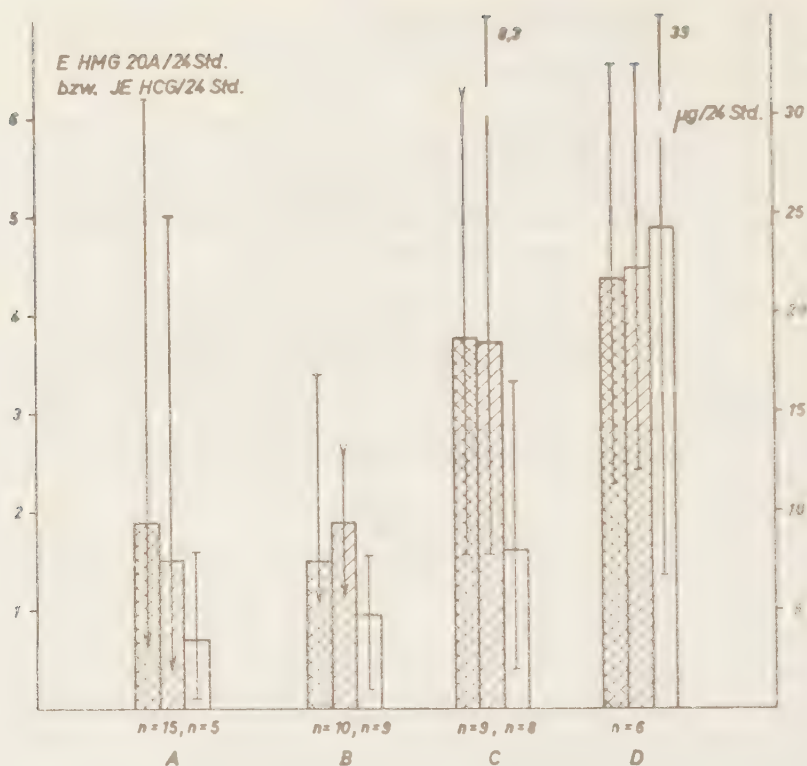


ABBILDUNG 3:

Darstellung der durchschnittlichen Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung im Harn vor der Menarche und bis zum 5. Jahr nach der Menarche, mit Angabe der Streubreite der bestimmten Einzelwerte.

- = Gesamtgonadotropine, biologisch bestimmt, in E HMG20A/24^h,
- = LH, immunologisch bestimmt, in IE HCG/24^h,
- = Gesamtoestrogene, in $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$,

n = Zahl der Bestimmungen,

A = Mädchen vor der Menarche im Alter von 10 bis 13; 10 Jahren,

B bis D = Mädchen nach der Menarche im Alter von 12; 7 bis 17; 8 Jahren,

B = monophasische Zyklen,

C = Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase,

D = Zyklen mit normaler Corpus-luteum-Phase.

in allen Fällen positiv war. Die folgende Tabelle zeigt, daß die Höhe der Hormonwerte bei diesen biphasischen Zyklen bis zu einem gewissen Grade schon davon abhängig ist, in welchem Zeitraum des Zyklus die Bestimmung durchgeführt wurde. Die Ergebnisse liegen aber z. T. noch erheblich unter den Normalwerten.

Name	Zyklus-			Gonadotropine		Oestrogene
	-länge	-tag	-phase	E HMG20A/24 ^h	IE HCG/24 ^h	µg/24 ^h
P. B.	24	9. -11.		2,1	2,5	10
		12. -14.	hypotherm	4,2	2,9	8
G. F.	25	20. -22.		5,1	5,4	8
		23. -25.	hypertherm	3,2	3,9	10
E. T.	30	13. -15.		<3,1	3,3	7
		16. -19.	hypotherm	<6,2	8,3	<2
A. T.	29	17. -19.	hypotherm	<6,0	3,1	17
		6. - 8.		<2,1	2,3	5
B. B.	28	9. -11.	hypotherm	1,5	1,5	

Biphasische Zyklen mit normaler Corpus-luteum-Phase (Abb. 3, D) stellten wir nur bei 4 Mädchen fest. Zwei von ihnen, die Probandinnen Y. F. und H. G. hatten allerdings eine verlängerte Follikelphase. Bei K. G. fanden wir eine verkürzte Follikelphase und nur bei M. L. einen regelrechten Zyklus von 28 Tagen. Die Menarche war bei Y. F. vor 6 Wochen, bei H. G. vor 1,6 Jahren, bei K. G. vor 3 Jahren und bei M. L. vor ungefähr 4,6 Jahren aufgetreten. Die Hormonausscheidung lag bei diesen Probandinnen zum größten Teil im Normalbereich. Die Abhängigkeit der Werte von der Zyklusphase ist hier stärker ausgeprägt.

Name	Zyklus-			Gonadotropine		Oestrogene
	-länge	-tag	-phase	E HMG20A/24 ^h	IE HCG/24 ^h	µg/24 ^h
Y. F.	34	24. -29.	hypertherm	4,0	6,5	33
		32. -34.		4,3	6,0	20
H. G.	37	35. -37.	hypertherm	4,6	3,4	39
		11. -13.		4,6	4,8	7
K. G.	24	14. -16.	hypertherm	2,3	2,9	24
M. L.	28	7. -12.	hypotherm	6,5	3,1	23

Die Höhe der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung ist also nach unseren Untersuchungen von der Vollwertigkeit des Zyklus abhängig. Da in den ersten

Jahren nach der Menarche monophasische Zyklen und Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase physiologisch sind (DÖRING, 19), werden zu dieser Zeit auch gehäuft niedrige Hormonwerte gefunden. Das bestätigen die Angaben französischer Autoren, von denen DICZFALUSY (16) berichtet. Sie ermittelten - allerdings ohne Berücksichtigung der Basaltemperatur - nach der Menarche niedrige Oestrogenwerte, die sich manchmal erst nach Jahren in den Normalbereich mit zyklischen Variationen einspielen sollen. Damit setzen sie sich allerdings in Gegensatz zu NATHANSON, TOWNE und AUB (39), die bei Mädchen ab dem 11. Lebensjahr eine steil ansteigende Oestrogenausscheidungskurve fanden. Gonadotropine konnten sie mit ihrer rein qualitativen Methode erstmals bei einem Mädchen mit 11,8 Jahren nachweisen. Auch JOHNSON (27) hat die Gonadotropine bei Mädchen nach der Menarche im Alter von 11 bis 15 Jahren gemessen. Er ermittelte dabei eine beständige Zunahme der positiven Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter. Bei 13 Mädchen bis zum 4. Jahr nach der Menarche fanden SCHWENK und OHNDORF (44) mit 40 Gonadotropinbestimmungen 14 mal $< 6,6$ MUE (= Mäuse-Uterus-Einheiten), 11 mal $> 6,6$ MUE, 10 mal $> 13,2$ MUE und nur 3 mal $> 26,4$ MUE.

Bei unseren Hormonbestimmungen läßt die Häufung von höheren Ausscheidungswerten im 4. und 5. Jahr nach der Menarche vermuten, daß bei den meisten Mädchen erst jetzt eine normale Sekretion vorhanden ist. Das schließt aber nicht aus, daß bei einem somatisch früh entwickelten Mädchen die normale Sekretion schon eher einsetzen kann. Ebenso können auch vereinzelt normale biphasische Zyklen mit entsprechender Hormonausscheidung vorkommen. Bei 2 Mädchen konnten wir unsere Messungen 6 Wochen nach der Menarche durchführen und relativ hohe Werte nachweisen, wobei in beiden Fällen biphasische Zyklen vorhanden waren.

Bei monophasischen Zyklen stellten wir immer nur niedrige Werte fest. Der durchschnittliche Diskriminierungsindex lag hier bei 1,16, vor der Menarche dagegen bei 0,82. Bei den biphasischen Zyklen fanden wir einen durchschnittlichen Diskriminierungsindex um 1. Die Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase wiesen eine Hormonausscheidung auf, die z. T. im unteren Bereich der normalen Zykluswerte lag, wobei das ovulatorische Maximum allerdings nie erfaßt wurde. Dagegen zeigten unsere Ergebnisse bei den Zyklen mit normaler Corpus-luteum-Phase Werte im Sinne der Gonadotropinbasisausscheidung.

C. DYSFUNKTIONELLE BLUTUNGEN

1.) Ergebnisse

Bei 12 Patientinnen im Alter von 30 bis 74 Jahren wurde wegen Blutungen eine Abrasio durchgeführt und die Gonadotropinausscheidung im Harn biologisch und immunologisch gemessen. Gleichzeitig wurden auch noch bei 8 dieser Patientinnen die Harnöstrogene bestimmt. Die histologische Untersuchung des Abradats ergab in allen Fällen eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometrium. Außerdem wurde bei 3 Frauen ein Corpus-Polyp festgestellt. 4 der Patientinnen befanden sich bereits in der Postmenopause, bei den übrigen lag die letzte Blutung 2 Wochen bis 5 Monate zurück. Die biologische Gonadotropinbestimmung erreichte Werte zwischen 2,8 und 166,9 E HMG20A/24 Std. und der Pregnosticon-Test ergab Werte von $< 1,1$ bis 105,0 IE HCG/24 Std. Die Oestrogenausscheidung schwankte zwischen 6 und 42 $\mu\text{g}/24$ Std. Die Einzelwerte sind in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt.

2.) Diskussion

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Angaben über die Gonadotropinausscheidung bei einer dysfunktionellen Blutung. HAMMERSTEIN und NEVINNY-STICKEL (24) ermittelten bei Patientinnen mit glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometrium Gonadotropinausscheidungsgipfel in 3- bis 4-wöchigen Intervallen. Bei einer 21-jährigen Patientin wurden teilweise Gonadotropinwerte gemessen, die unterhalb der mit ihrer Methode meßbaren Grenze lagen, während die Oestrogene zwischen 50 und 100 μg schwankten. ROCKENSCHAUB und KOFLER (42) teilten mit, daß bei jungen Mädchen mit hypoplastischem Genitale und einer glandulär-cystischen Hyperplasie große Gonadotropinmengen als Folge eines Oestrogenmangels ausgeschieden werden. Bei 3 Frauen mit vorheriger Amenorrhoe und z. T. dysendokrinem Körperbau fanden sie erniedrigte Gonadotropinwerte. Ihrer Meinung nach ist hier die Hyperplasie durch die hypophysär bedingte Unterfunktion der Ovarien verursacht worden. Nach J. B. BROWN, KELLAR und METTHEW (9) tritt die Schleimhauthyperplasie dann auf, wenn mehr Oestrogene als 30 $\mu\text{g}/24$ Std. über einen längeren Zeitraum ausgeschieden werden. Als Ursache für eine Hyperplasie unterscheiden sie dabei die gleichbleibend hohe und die fluktuierende Oestrogenausscheidung. Letzteres nehmen sie auch als Begründung für die niedrigen Oestrogenwerte an, die sie bei mehreren Frauen kurz vor oder nach der dysfunktionellen Blutung fanden.

Die Ergebnisse unserer Gonadotropinbestimmungen lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

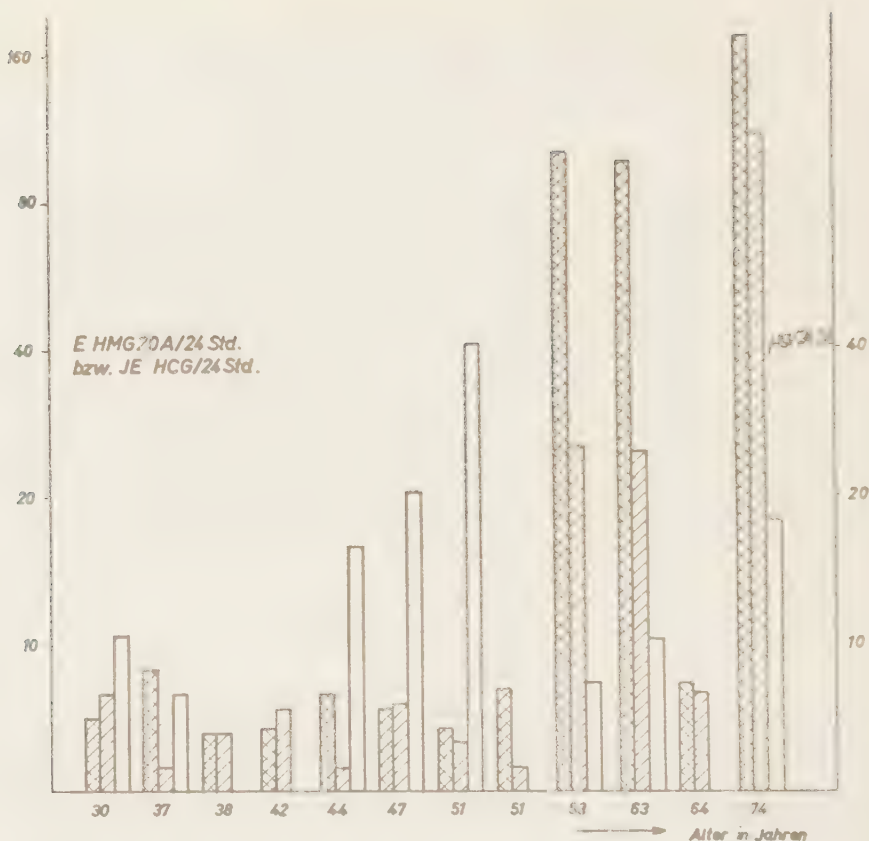


ABBILDUNG 4:

Darstellung der Gonadotropin- und Oestrogenausscheidung bei Frauen mit dysfunktionellen Blutungen, die durch eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometrium hervorgerufen wurden.

-  = Gesamtgonadotropine, biologisch bestimmt, angegeben in E HMG20A/24 Std.,
-  = LH, immunologisch bestimmt, angegeben in IE HCG/24 Std.,
-  = Gesamtoestrogene, angegeben in µg/24 Std.

a.) Sehr hohe Gonadotropinwerte, nämlich biologisch von 93,0 bis 166,9 E HMG20A/24 Std. und immunologisch von 25,0 bis 105,0 IE HCG/24 Std. fanden wir bei 3 Frauen in der Postmenopause. Für die Oestrogene wurden Werte zwischen 6 und 18 $\mu\text{g}/24$ Std. ermittelt. Bei allen 3 Patientinnen zeigte das Abstrat gleichzeitig auch noch einen Polypen und bei 2 von ihnen handelte es sich um eine rezidivierende Blutung.

Bei hoher Gonadotropin- und niedriger Oestrogenausscheidung ist es also hier zur dysfunktionellen Blutung aus einer hyperplastischen Schleimhaut gekommen. Die Gonadotropinausscheidung ist nach den Untersuchungen von KAISER und DAUME (29) als normal für die Postmenopause anzusehen.

b.) Verhältnismäßig niedrige Gonadotropinwerte ermittelten wir bei den übrigen 9 Frauen. 4 Patientinnen im Alter von 30 bis 42 Jahren wiesen Gonadotropine zwischen 2,8 und 7,2 E HMG20A/24 Std. bzw. zwischen 1,5 und 5,0 IE HCG/24 Std. und Oestrogene zwischen 7 und 12 $\mu\text{g}/24$ Std. auf. Bei den 5 Frauen im Alter von 44 bis 64 Jahren fanden wir Gonadotropinwerte zwischen $< 3,1$ und 7,4 E HMG20A/24 Std. bzw. zwischen $< 1,1$ und 5,1 IE HCG/24 Std. und Oestrogenwerte zwischen 17 und 42 $\mu\text{g}/24$ Std. Ein Polyp wurde nur bei 2 Frauen gefunden. Bei allen Probandinnen handelte es sich um das erstmalige Auftreten einer dysfunktionellen Blutung.

Die Gonadotropinwerte liegen bei einigen Patientinnen dieser Gruppe im Normalbereich für das jeweilige Lebensalter, bei manchen jedoch beträchtlich darunter.

In beiden Gruppen wurden teilweise relativ niedrige Oestrogenwerte gemessen, obwohl es zur Hyperplasie kam. Eine Erklärung dafür bietet die fluktuierende Oestrogenausscheidung, wie sie J. B. BROWN, KELLAR und MATTHEW (9) bei der glandulär-cystischen Hyperplasie fanden.

Bemerkenswert ist noch, daß bei 2/3 aller Patientinnen der immunologische Test niedrigere Gonadotropinwerte ergab als die biologische Bestimmung. Der durchschnittliche Diskriminierungsindex lag bei 0,76.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1.) Die Gonadotropinbestimmungen bei Mädchen in der Pubertät führten zu folgenden Ergebnissen: Bei 15 Mädchen vor der Menarche (Alter: 10,0 bis 13,8 Jahre) wurden biologisch Gonadotropinwerte zwischen $< 0,6$ und $6,2$ E HMG20A/24 Std. und immunologisch zwischen $< 0,4$ und $5,0$ IE HCG/24 Std. ermittelt. Bei 5 Probandinnen schwankte die Oestrogenausscheidung zwischen < 1 und $10 \mu\text{g}/24$ Std. Ein 8,8 Jahre altes Mädchen mit einer hypophysären Pubertas praecox vera wies eine deutlich erhöhte Gonadotropinausscheidung von $7,9$ E HMG20A/24 Std. bzw. von $6,6$ IE HCG/24 Std. auf.

Bei 16 Mädchen nach der Menarche (Alter: 12,7 bis 17,8 Jahre) zeigte die Gonadotropinausscheidung eine gewisse Abhängigkeit von der Zeitspanne, die seit der ersten Menstruation vergangen war. Die Abhängigkeit der Werte vom Verlauf der Basaltemperaturkurve war jedoch ausgeprägter.

Bei den 7 monophasischen Zyklen lag die Gonadotropinausscheidung in einem 3- bzw. 6-Tages-Urin durchschnittlich bei $1,5$ E HMG20A/24 Std. bzw. bei $1,8$ IE HCG/24 Std. und die Oestrogenausscheidung bei $5 \mu\text{g}/24$ Std. Die 5 Zyklen mit verkürzter Corpus-luteum-Phase wiesen im Durchschnitt Gonadotropinwerte von $3,7$ E HMG20A/24 Std. bzw. von $3,7$ IE HCG/24 Std. und eine Oestrogenausscheidung von $8 \mu\text{g}/24$ Std. auf. Bei den Zyklen mit normaler Corpus-luteum-Phase fanden wir Gonadotropinwerte von durchschnittlich $4,3$ E HMG20A/24 Std. bzw. von $4,4$ IE HCG/24 Std. und Oestrogene von $24 \mu\text{g}/24$ Std.

2.) Die Gonadotropinbestimmungen bei Frauen mit dysfunktionellen Blutungen ergaben folgendes: Bei 3 Patientinnen in der Postmenopause wurden Gonadotropine zwischen $93,0$ und $166,9$ E HMG20A/24 Std. bzw. zwischen $25,0$ und $105,0$ IE HCG/24 Std. und Oestrogene zwischen 6 und $18 \mu\text{g}/24$ Std. gemessen. 4 Frauen (Alter: 30 bis 42 Jahre) schieden Gonadotropine zwischen $2,8$ und $7,2$ E HMG20A/24 Std. bzw. zwischen $1,5$ und $5,0$ IE HCG/24 Std. und Oestrogene zwischen 7 und $12 \mu\text{g}/24$ Std. aus. Die 5 Frauen im Alter von 44 bis 64 Jahren wiesen Gonadotropinwerte von $< 3,1$ bis $7,4$ E HMG20A/24 Std. bzw. von $< 1,1$ bis $5,1$ IE HCG/24 Std. und Oestrogenwerte von 17 bis $42 \mu\text{g}/24$ Std. auf. Die histologische Untersuchung des Abradats ergab in allen Fällen eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometrium.

3.) In einem Wiederfindungsversuch, den wir mit der beschriebenen biologischen Methodik ausführten, wurden 71% der vorher zugegebenen Aktivität aufgefunden (untere Vertrauensgrenze: 54% , obere Vertrauensgrenze: 87%).

VI. TABELLEN

Name	Alter Jahre Monate	Menarche nach Jahren Monaten	GONADOTROPINE		OESTROGENE		
			biologisch F HMG/24h	immunologisch IF HCG/24h	Oestradiol	Oestron	Oestriol gesamt $\mu\text{g}/24\text{h}$
E. W.	10	0	0,82	<1,07	-	0,4	-
T. S.	10	0	1,47	<1,10	-	0,6	1,9
M. M.	10	1	3,36	2,77	-	-	-
E. N.	10	4	0,78	<1,25	-	-	-
R. Z.	10	8	2,19	2,50	-	-	-
M. R.	10	11	<1,39	<1,05	-	-	-
M. S.	11	0	<0,57	<0,85	-	-	0,4
B. S.	11	0	1,04	0,85	-	-	2,5
U. G.	11	9	6,19	5,00	-	-	-
R. M.	12	1	<1,38	<0,63	-	1,2	2,9
T. F.	12	1	2,68	1,37	-	-	-
Y. B.	12	3	<0,69	<0,40	-	1,0	1,0
A. H.	12	6	0,91	<0,84	-	-	-
A. S.	12	10	1,88	<0,90	-	-	-
I. W.	13	10	<1,04	1,22	1,4	2,5	6,9
M. R.	8	8	7,98	6,60	10,7	-	-

TABELLE 1: Normale Pubertät, vor der Menarche

BIOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG							IMMUNOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG			
Name	E HMG20A/24 ^b	g	t ₁	t ₂	λ	L	Vertr. Grenzen E HMG20A/24 ^b	IE HCG/24 ^b	Vertr. Grenzen IE HCG/24 ^b	Diskr. Index IE HCG/E HMG20A
E.W.	0,82	0,147	3,35	4,35	0,106	9,4	0,51 - 1,08	< 1,07		
T.S.	1,47	0,095	0,03	0,51	0,085	11,7	1,17 - 1,84	< 1,10		
M.M.	3,36	0,136	0,40	1,65	0,102	9,8	2,60 - 4,62	2,77	1,66 - 4,60	0,82
E.N.	0,78	0,160	3,61	4,50	0,111	9,0	0,47 - 1,06	< 1,25		
R.Z.	2,19	0,116	0,41	3,42	0,094	12,6	1,61 - 2,84	2,50	1,50 - 4,15	1,25
M.R.	< 1,39							< 1,05		
M.S.	< 0,57							< 0,85		
B.S.	1,04	0,084	4,80	4,34	0,080	12,5	0,80 - 1,27	0,85	0,51 - 1,41	0,82
U.G.	6,19	0,108	0,90	1,05	0,091	11,0	4,91 - 8,20	5,00	3,0 - 8,3	0,81
R.M.	< 1,38							< 0,63		
T.F.	2,68	0,104	1,74	1,48	0,098	10,4	2,07 - 3,96	1,37	0,82 - 2,27	0,51
Y.B.	< 0,69							< 0,40		
A.H.	0,91	0,138	2,98	3,60	0,102	9,8	0,60 - 1,20	< 0,84		
A.S.	1,88	0,158	2,56	3,25	0,110	9,1	1,20 - 2,54	< 0,99		
I.W.	< 1,04							1,22	0,72 - 1,99	
M.R.	7,98	0,161	0,97	0,88	0,111	9,0	5,99 - 11,09	6,60	4,36 - 10,56	0,83

TABELLE 2: Normale Pubertät, vor der Menarche

Zeit nach d. Menarche				Alter			Men.-alter			GONADOTROPINE			OESTROGENE		
Name	Jahre	Monate	Jahre	Monate	Jahre	Monate	Jahre	Monate	Basaltemperatur	biologisch E HMG20A/24h	immunologisch IE HCG/24h	Oestradiol	Oestron	Centriol	gesamt
Y. F.	0	1.5	12	7	12	5	12	5	verl. F. Ph.	4.03	6.48	13.4	7.4	12.3	32.8
P. B.	0	1.5	14	10	14	8	14	8	verk. C. I. Ph.	2.12 4.22	2.45 2.90	0.4 0.4	0.9 0.4	8.5 6.8	9.7 7.54
M. E.	0	8	13	9	13	1	13	1	monophasisch	<1.04	<1.10	1.6	1.5	2.0	5.1
R. L.	1	0	15	3	14	9	14	9	monophasisch	1.68 1.46	2.84 2.18	0.3 0.2	0.7 0.6	0.5 1.1	1.4 1.8
G. F.	1	3	13	9	12	6	12	6	verk. C. I. Ph.	5.08 3.18	5.40 3.91	1.1 1.3	5.1 3.1	1.9 5.2	8.1 9.6
H. G.	1	6	14	9	13	3	13	3	verl. F. Ph.	4.33 4.58	6.00 3.42	0.9 1.0	6.6 6.5	12.6 31.4	20.1 38.9
R. K.	2	0	17	7	15	7	15	7	monophasisch	<1.04	1.50	3.0	2.3	3.0	8.3
K. S.	2	3	14	5	12	2	12	2	monophasisch	<1.04	1.46	0.8	1.8	0.1	2.7
R. S.	2	7	13	2	11	7	11	7	monophasisch	<1.04	1.14	1.1	1.8	3.9	6.9
K. G.	3	0	16	11	13	11	13	11	verk. F. Ph.	1.87	1.53	2.1	5.0	3.1	10.2
E. T.	3	4	15	10	12	6	12	6	verk. C. I. Ph.	4.61 2.26	4.76 2.91	1.0 4.7	0.8 4.2	4.8 15.5	6.5 24.4
A. T.	3	9	16	1	13	4	13	4	verk. C. I. Ph.	<3.12 6.24	3.32 8.30	1.0 0.2	3.1 1.3	2.9 0.4	7.0 1.9
M. L.	4	6	17	8	13	2	13	2	norm. Zyklus	6.03	3.10	0.9	4.7	11.0	16.6
M. H.	5	0	17	8	12	8	12	8	monophasisch	6.48 2.12 1.88	3.11 1.88	0.6 0.5	2.9 1.4	19.4 0.9	22.9 2.8
B. B.	5	0	17	5	12	5	12	5	verk. C. I. Ph.	<1.46	1.84	0.2	1.4	2.8	4.4
B. K.	5	0	15	6	10	6	10	6	monophasisch	2.08	2.29	0.9	2.6	1.0	4.5
										1.54	1.54				
										3.42	2.05				

TABELLE 3: Normale Pubertät, nach der Menarche

Name	BIOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG						IMMUNOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG			
	E HMG20A/24h	g	t ₁	t ₂	λ	L	Vertr. Grenzen E HMG20A/24h	IE HCG/24h	Vertr. Grenzen IE HCG/24h	Diskr. Index IE HCG/E HMG20A
Y.F.	4,03	0,026	1,96	0,61	0,044	22,5	3,50 - 4,51	6,48	3,88 - 10,76	1,61
	2,12	0,139	1,66	0,14	0,103	9,7	1,60 - 2,80	2,45	1,47 - 4,07	1,16
P.B.	4,22	0,062	1,27	0,17	0,069	14,5	3,53 - 5,04	2,90	1,74 - 4,81	0,69
M.E.	<1,04							<1,10		
	1,68	0,156	1,30	3,14	0,109	5,3	1,10 - 2,22	<2,28		
R.L.	<1,46							<3,18		
	5,08	0,106	1,13	1,83	0,080	11,1	4,05 - 6,70	5,40	3,24 - 8,86	1,06
G.F.	3,18	0,055	2,85	2,75	0,085	11,8	2,47 - 3,61	3,91	2,34 - 6,47	1,23
	4,33	0,074	4,86	4,22	0,075	13,3	3,36 - 5,28	6,00	3,60 - 9,86	1,38
H.G.	4,58	0,055	4,19	4,16	0,065	15,4	3,78 - 5,41	3,42	2,04 - 5,64	0,74
	<1,04							1,50	0,90 - 2,49	1,44
R.K.	<1,04							1,46	0,88 - 2,42	1,40
K.S.	<1,04							<1,14		
	1,87	0,067	3,77	4,22	0,071	13,9	1,44 - 2,25	1,53	0,92 - 2,54	0,82
	4,61	0,053	0,52	1,08	0,064	15,7	3,83 - 5,33	4,76	2,86 - 7,90	1,03
K.G.	2,26	0,148	2,70	2,64	0,106	9,4	1,54 - 2,86	2,91	1,74 - 4,81	1,28
	<3,12							3,32	1,99 - 5,51	1,06
E.T.	<6,24							8,30	4,98 - 13,78	1,33
A.T.	<6,03							3,10	1,86 - 5,15	
M.L.	6,48	0,158	0,22	1,72	0,110	9,1	4,99 - 9,10	3,11	1,86 - 5,15	0,51
	2,12	0,137	1,01	2,01	0,102	9,8	1,56 - 2,76	1,88	1,13 - 3,12	0,84
M.H.	<1,46							1,84	1,10 - 3,06	1,26
	<2,08	0,417	1,99	1,48	0,178	5,6	0,63 - 2,43	2,29	1,37 - 3,80	1,10
B.B.	1,54							1,53	0,92 - 2,54	0,99
B.K.	3,42	0,114	0,38	0,86	0,093	10,7	2,70 - 4,45	2,05	1,23 - 3,40	0,62

TABELLE 4: Normale Pubertät, nach der Menarche

Name	Alter in Jahren	Woche post menstr.	GONADOTROPINE		OESTROGENE			
			biologisch E HMG20A/24h	immunologisch IE HCG/24h	Oestradiol	Oestron $\mu\text{g}/24\text{h}$	Oestril	gesamt
E. G.	30	5	3,77	4,98	-	6,7	5,3	12,0
T. N.	37	4	7,17	1,54	1,5	1,4	3,9	6,8
M. M.	38	13	2,78	2,76				
F. B.	42	3	3,05	4,21				
H. B.	44	3	5,20	< 1,05	3,1	5,6	8,1	16,7
K. P.	47	5 Monate	4,23	4,65	0,5	1,9	18,4	20,8
R. S.	51	2	< 3,12	< 2,20	2,4	6,4	33,0	41,8
T. M.	51	2	7,40	1,75				
R. B.	53	Menop. seit 2 J.	96,76	26,20	-	2,0	3,9	5,9
M. P.	63	Menop. seit 33 J.	93,02	25,00	-	7,8	2,5	10,3
A. W.	64	Menop. seit 20 J.	5,82	5,08				
G. G.	74	Menop. seit 24 J.	166,90	105,00	0,6	0,6	16,4	17,6

TABELLE 5: Dysfunktionelle Blutungen

Name	BIOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG						IMMUNOLOGISCHE GONADOTROPINBESTIMMUNG			
	E HMG20A/24h	g	t ₁	t ₂	λ	L	Vertr. Grenzen E HMG20A/24h	IE HCG/24h	Vertr. Grenzen IE HCG/24h	Diskr. Index IE HCG/E HMG20A
E. G.	2,77	0,144	2,05	2,66	0,105	9,55	2,60 - 4,91	4,98	2,99 - 8,27	1,32
T. N.	7,17	0,097	2,15	2,66	0,086	11,65	5,83 - 9,19	1,54	0,92 - 2,56	0,21
M. M.	2,78	0,050	4,17	1,65	0,062	16,25	2,20 - 3,48	2,76	1,66 - 4,58	0,99
F. B.	3,05	0,158	3,15	4,23	0,110	9,12	1,87 - 4,08	4,21	2,53 - 6,99	1,39
H. B.	5,20	0,196	1,69	2,39	0,096	10,98	3,74 - 6,79	4,1,05		
K. P.	4,23	0,110	3,82	3,28	0,092	10,91	3,04 - 5,35	4,65	2,79 - 7,72	1,10
R. S.	4,3,12							4,2,20		
T. M.	7,40	0,038	1,62	2,77	0,054	18,51	6,47 - 8,59	1,75	1,05 - 2,91	0,24
R. B.	96,76	0,070	1,66	1,80	0,073	13,68	80,56 - 118,98	26,20	15,72 - 43,49	0,27
M. P.	93,02	0,004	0,03	1,81	0,053	18,71	81,21 - 106,58	25,00	15,0 - 41,5	0,27
A. W.	5,82	0,089	0,22	1,18	0,083	12,12	5,67 - 7,29	5,08	3,05 - 8,43	0,87
G. G.	166,00	0,109	0,33	0,03	0,091	10,98	131,65 - 212,66	105,00	63,0 - 174,3	0,63

TABELLE 6: Dysfunktionelle Blutungen

VII. LITERATUR

- 1 ALBERT, A.
Human urinary gonadotrophin.
Recent Progress in Hormonal Researchery 12, 227 (1956)
- 2 ALBERT, A.
Purification of pituitary gonadotrophin from urine of postmenopausal women.
J. clin. Endocrin. 21, 1260 (1961)
- 3 APOSTOLAKIS, M. , J. A. LORAINÉ
Renal clearance of pituitary gonadotropins in postmenopausal women.
J. clin. Endocrin. 20, 1437 (1960 a)
- 4 APOSTOLAKIS, M. , K. D. VOIGT
Gonadotropine.
Verlag Thieme, Stuttgart, 1965
- 5 BICKENBACH, W. , G. DÖRING, M. UHLENHOFF
Über den Einfluß der Rückenmarksdurchtrennung auf den Scheiden-
zyklus der weißen Ratte.
Arch. Gynäk. 181, 524 (1952)
- 6 BICKENBACH, W. , G. DÖRING, C. HOSSFELD
Experimentelle Frühovulation durch Cervixreizung beim Menschen.
Arch. Gynäk. 192, 412 (1960)
- 7 BORTH, R. , E. DICZFALUSY, H. D. HEINRICHS
Grundlagen der statistischen Auswertung biologischer Bestimmungen.
Arch. Gynäk. 188, 497 (1957)
- 8 BROWN, J. B. , J. A. LORAINÉ
The extaction of gonadotrophins from urine for bioassay.
J. Endocrin. 13, II, Proceedings (1955)
- 9 BROWN, J. B. , R. KELLAR, G. D. MATTHEW
Preliminary observations on urinary oestrogen excretion in certain
gynaecological disorders.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 66, 177 (1959)
- 10 BROWN, J. G. , A. KLOPPER, J. A. LORAINÉ
The urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and gonadotrophins
during the menstrual cycle.
J. of Endocrin. 17, 401 (1958)

- 11 BROWN, P. S.
Human urinary gonadotrophins.
I. In relation to puberty.
J. Endocrin. 17, 4, 329 (1958)
- 12 BUCHHOLZ, R.
Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung
bei Menschen durch Keimdrüsenhormone.
Geburtsh. und Frauenheilk. 19, 851 (1959)
- 13 BUTT, W. R. , A. C. CROOKE
Chromatography of urinary gonadotrophins.
Ciba Found. Colloq. Endocrin. 5, 44 (1953)
- 14 COOPERMAN, N. R.
The relationship of adolescent menstruation to body temperature and
sterility.
Am. J. Obstet. and Gynaec. 57, 701 (1949)
- 15 DAUME, E. , R. KAISER, W. GEIGER
Zur immunhämatologischen Bestimmung hypophysären Gonadotropins
aus dem Urin.
Klin. Wschr. 42, 246 (1964)
- 16 DICZFALUSY, E. , CH. LAURITZEN
Oestrogene beim Menschen.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1961
- 17 DICZFALUSY, E. , H. D. HEINRICHS
Gonadotropine und ihre Bestimmung.
Arch. Gynäk. 187, 557 (1956)
- 18 DÖRING, G. K.
Schwangerschaft und Geburt vor der Menarche.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2514 (1962)
- 19 DÖRING, G. K.
Über die relative Sterilität in den ersten Jahren nach der Menarche.
Geburtsh. und Frauenheilk. 23, 30 (1963)
- 20 FINNEY, D. J.
Statistical methods in biological assay.
London, Charles Griffin, 1952
- 21 GADDUM, J. H.
Bioassay and mathematics.
Pharm. Rev. 5, 87 (1953)

- 22 GRABER, D.
Die reproduktionsphysiologische Entwicklung einer adoleszenten Frau im Bilde ihrer Basaltemperaturkurve.
Dissertation, Zürich, 1956
- 23 GREULICH, W. W., R. DORFMAN, H. R. CATCHPOLE, C. J. CULOTTA
Somatic and endocrine studies of puberal and adolescent boys.
In: Monography of the society for research in child development,
Bd VII, ser. 33, No 3, Washington 1942
- 24 HAMMERSTEIN, J., J. NEVINNY-STICKEL
Kombinierte hormonanalytische und morphologische Untersuchungen bei Frauen mit rezidivierenden funktionellen Blutungsstörungen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 910 (1962)
- 25 HARRIS, G., D. JAKOBSON
Functional grafts of the anterior pituitary gland.
Proc. Roy. 139, 20 (1952)
- 26 HEINRICHS, H. D.
Untersuchungen über die Extraktion von hypophysärem Gonadotropin aus dem Urin.
Acta endocrin. (Kbh.) 34, Suppl. 53,1 (1960)
- 27 JOHNSON, S. G.
A clinical routine-method for the quantitative determination of gonadotrophins in 24-hour urine samples.
II. : Normal values for men and women at all age groups from pre-puberty to senescence.
Acta endocrin. (Kbh.) 31, 209 (1959)
- 28 KAISER, R., B. MACKERT, W. KEYL
Die zeitliche Korrelation zwischen Gonadotropin- und Oestrogenmaxima und dem Basaltemperaturanstieg.
Arch. Gynäk. 199, 414 (1964)
- 29 KAISER, R., E. DAUME
Über eine einheitliche Nomenklatur für das Klimakterium und seine Begleitsymptome.
Geburtsh. und Frauenheilk. 25, 974 (1965)
- 30 KAISER, R.
Die Gonadotropin- und Östrogenausscheidung in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau.
Geburtsh. und Frauenheilk. 26, 596 (1966)

- 31 Knappe, G. , G. DÖRNER, F. STAHL
Nachweis hypophysärer Gonadotropine im Harn von Kindern.
Klin. Wschr. 39, 973 (1961)
- 32 Levin, L. , H. H. TYNDALE
The quantitative assay of follicle stimulating substances.
Endocrinology 21, 619 (1937)
- 33 LORAINÉ, J. A. , J. B. BROWN
Further observations on the estimation of urinary gonadotropins in
non-pregnant human subjects.
J. clin. Endocrin. 16, 1180 (1956)
- 34 LORAINÉ, J. A.
Recent work on the quantitative determination of pituitary gonado-
trophins in human urine.
Acta endocrin. 24, Suppl. 31 (1957)
- 35 LORAINÉ, J. A. , M. A. MACKEY
A comparison of various extraction methods for urinary gonado-
trophins with special reference to yield.
J. Endocrin. 22, 277 (1961)
- 36 LORAINÉ, J. A. , E. T. BELL
Hormone extraction during the normal menstrual cycle.
Lancet 1963/I, 1340
- 37 MARTIUS, H.
Fluchtamenorrhoe.
Dtsch. med. Wschr. 347 (1946)
- 38 MIKULICZ-RADECKY, F. v. , E. KAUSCH
Über die Beziehungen zwischen Kohabitation und Gravidität im
jugendlichen Alter und der daraus erkannte Follikelzyklus beim
Menschen.
Zbl. Gynäk. 59, 2290 (1935)
- 39 NATHANSON, J. T. , L. E. TOWNE, J. C. AUB
Normal excretion of sex hormones in childhood.
Endocrinology 28, 851 (1941)
- 40 PASCHKIS, K. E. , A. E. RAKOFF
Clinical endocrinology.
In: The hormones von PINCUS, G. und K. V. THIEMANN
Bd. III, 821, New York, Academic Press 1955

- 41 POKORNY, J. , V. SCHEELE
Über Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei jungen Müttern.
Geburtsh. und Frauenheilk. 21, 363 (1961)
- 42 ROCKENSCHAUB, A. , E. KOFLER
Die überhohe Proliferation des Endometrium als Zeichen ovarieller
Unterfunktion.
Zbl. Gynäk. 77, 1882 (1955)
- 43 ROTHCHILD, J.
Relation of the central nervous system, pituitary gonadotrophins and
ovarian hormone secretion.
Fertil. and Steril. 13, 246 (1962)
- 44 SCHWENK, A. , H. OHNDORF
Untersuchungen zur Endokrinologie der Pubertät: I. Mitteilung: Die
Urinausscheidung der hypophysären Gonadotropine in der männli-
chen und weiblichen Pubertät.
Zeitschr. für Kinderheilk. 79, 645 (1957)
- 45 SOFFER, L. J. , B. LANDAU, H. S. SCHWARZ
A gonadotropin-inhibiting substance in the urine of normal young
children.
J. clin. endocrin. 21, 1267 (1961)
- 46 STAEMMLER, H. J.
Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie.
Verlag Thieme, Stuttgart, 1965
- 47 SWINGLE, S. M. , A. TISELIUS
Tricalciumphosphate as an absorbent in the chromatography of
proteine.
Biochemic. J. 48, 171 (1951)
- 48 VOLLMANN, R. F.
Die Länge des Prämenstruum in Regression zum Alter der Frau.
Gynaecologica (Basel), 135, 78 (1953)
- 49 VOLLMANN, U.
Untersuchungen über die Körpertemperatur der Frau in Korrelation
zu den Phasen ihres Genitalzyklus.
Mschr. Geburtsh. Gynäk. 111, 41 (1940)
- 50 WIDE, L.
An immunological method for the assay of HCG.
Acta endocrin. Suppl. 70 (1962)

51 WIDE, L. , C. GEMZELL

Immunological determination of pituitary luteinizing hormone in the urine of fertile and post-menopausal woman and adult men.

Acta endocrin. 39, 539 (1962)

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Hormonlabor der I. Universitäts-Frauenklinik München danken.

Herrn Prof. Dr. R. Kaiser bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas und für die Anregungen bei der Ausführung der Arbeit.

Für die Durchführung der Oestrogenbestimmungen habe ich noch der medizinisch-technischen Assistentin Frau K. Czech zu danken.

LEBENS LAUF

Am 3. Juni 1940 wurde ich als Sohn des Prof. Dr. med. Karlheinz Idelberger und dessen Ehefrau, Dr. med. Annemarie Idelberger in München geboren. Die Reifeprüfung legte ich im Juli 1960 am Maximiliansgymnasium in München ab. Die Zeit von Oktober 1960 bis Dezember 1961 verbrachte ich als Wehrpflichtiger bei der Bundeswehr. Mit dem Wintersemester 1961/62 nahm ich an der Universität München das Studium der Medizin auf, das ich nach 11 Semestern am 4. August 1967 mit dem Staatsexamen abschloß.

